



## Neue Herausforderungen an die Pharmakovigilanz und das Pharmakovigilanz-System

24. DGPharMed Jahreskongress, 13. und 14. März 2008

Bericht: Dr. med. C. Kori-Lindner, München

Die Pharmakovigilanz (PV) und das Pharmacovigilanz-System machen heute eine komplexe Organisation in den Unternehmen der pharmazeutischen Industrie erforderlich. Dies betrifft nicht mehr allein den Stufenplanbeauftragten, sondern schließt die Mitarbeiter einiger anderer Abteilungen mit ein. Dies wurde in dem Vortrag deutlich, den Professor Dr. Dr. Ines Golly von der medizinischen Fakultät der LMU München beim 24. DGPharMed-Jahreskongress 2008 in Köln zum Thema Pharmakovigilanz-System hielt.

**Detailed Description of the Pharmacovigilance System** Golly stellte das Pharmakovigilanz-System im Unternehmen in allen Facetten dar und bezog sich in ihrem Beitrag insbesondere auf die Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DDPS), wie sie in EudraLex Vol. 9a dargelegt ist. Eingangs wies Golly darauf hin, dass die Thematik Arzneimittelsicherheit bzw. Pharmakovigilanz in einem Unternehmen folgende Personen besonders angeht: den Stufenplanbeauftragten, die Qualified Person Pharmacovigilance (QPPV), das Personal der spezifischen Abteilungen für Arzneimittelsicherheit bzw. Pharmakovigilanz, die Medizinisch Wissenschaftliche Abteilung, die Klinische Forschung, Regulatory Affairs und indirekt letztendlich jeden Mitarbeiter der Firma, insbesondere im Fall einer Spontanmeldung. Insofern muss sich jedes Unternehmen um die Bewusstseins-schaffung für die Pharmakovigilanz-Thematik bei allen Mitarbeitern kümmern, und zwar durch Stärkung des Informationsflusses, durch Struktur- und Ablaufdefinitionen, durch entsprechende Schulungen und transparente Entscheidungen. Die notwendigen Bestandteile eines Pharmakovigilanz-Systems sind das Risiko-Bewusstsein, die firmeninternen Richtlinien, die Definition von Rollen und Verantwortlichkeiten, die Risiko-Kommunikation, die Performance Measurements und die Zielvereinbarungen, ebenso die Ressourcen, das Dokumenten-Management mit dem Kennen der aktuellen Regularien, das Erstellen und Pflegen von Standard Operating Procedures (SOPs) und das Führen aller relevanten Aufzeichnungen. Dazu gehören auch die Qualitätssicherung, die Pharmakovigilanz-Schulungen auf allen Ebenen, Prozesskontrollen (u.a. Datenanalyse, Corrective bzw. Preventive Actions) und das Risiko-Management.

**DDPS Rechtsgrundlagen (national und EU)** Das regulatorische Dach des DDPS bildet EudraLex Volume 9A Part I Kapitel 2 ‚Requirements for PV Systems, Monitoring of Compliance and Pharmacovigilance Inspections‘ bzw. dort unter Abschnitt 2.2 ‚Detailed Description of the Pharmacovigilance System‘ und Abschnitt 2.2.3.a ‚Qualified Person‘, 2.2.3.b ‚Organisation‘ und 2.2.3.c ‚Documented Procedures‘. Zu beachten sind ferner die Guideline ‚Summary of Pharmacovigilance System‘ (SPS) der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Directive 2004/27 [Directive 2001/83 as amended Art. 63]: umgesetzt in der 14. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) als § 63b Abs. 5a AMG], die Mitteilung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Einreichung von Zulassungsunterlagen



(Pharmakovigilanz und Risikomanagement- System) und die BfArM-Mitteilung zu Pharmakovigilanz- Inspektionen. Im Zuge der 14. AMG-Novelle wurde eine Regelung in § 22 (2) Nr. 5 AMG aufgenommen, demzufolge eine zusammenfassende Beschreibung des firmeninternen Pharmakovigilanz-Systems als Teil der notwendigen Unterlagen für einen Zulassungsantrag vorzulegen ist. Detailliertere Vorgaben, wie eine solche Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems inhaltlich zu gestalten ist, sind in der EUGuideline ‚Monitoring of Compliance with PV Regulatory Obligations and PV Inspections‘ enthalten und wurden von Golly im Einzelnen erläutert. In § 22 (2) Nr. 5 AMG heißt es, es ist ferner vorzulegen «... eine detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz- und, soweit zutreffend, des Risikomanagement-Systems, das der Antragsteller einführen wird.» In AMG § 22 (2) Ziffer 6 wird der Nachweis gefordert, «dass der Antragsteller über eine qualifizierte Person nach § 63a verfügt, die mit den notwendigen Mitteln zur Wahrnehmung der Verpflichtungen nach § 63b ausgestattet ist.» Diese Forderungen beinhalten zwei Teilaspekte: 1. Die Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems, das den produkt- und zulassungsunabhängigen Umgang mit der Pharmakovigilanz beschreibt. 2. Die Beschreibung eines prospektiv ausgerichteten Risikomanagement- Systems, das der Antragsteller einführen wird. Dieser Aspekt ist produktspezifisch zu bearbeiten und kann daher nicht Gegenstand eines allgemeinen bzw. generischen Empfehlungspapiers sein.

### **Pharmakovigilanz im Zulassungsverfahren**

Zur Zulassungsbeantragung (Modul 1.8.1 der Dokumentation) wünscht das BfArM die Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems auf maximal 20 Seiten ohne Anlagen in Papier- oder elektronischer Form. Es besteht die Möglichkeit, die firmenspezifische DDPS als Pharmakovigilanz-Master-File beim BfArM einzureichen und bei nationalen Zulassungsanträgen jeweils darauf zu verweisen. Die Gliederung einer DDPS sollte zur Vorlage bei der Zulassungsbehörde wie folgt gegliedert sein (Abschnitt - Inhalte): 1.1 Erklärung des Zulassungsinhabers und der QPPV zur Erfüllung der Meldepflichtungen 1.2 Beschreibung der Elemente des Pharmakovigilanz-Systems 1.2.1 Qualified Person for Pharmacovigilance 1.2.2 Organisation 1.2.3 Schriftliche Verfahrensabläufe 1.2.4 Datenbanken 1.2.5 Verbindungen zu anderen Firmen 1.2.6 Schulungen 1.2.7 Dokumentation 1.2.8 Qualitäts-Management-System 1.2.9 Unterstützende Dokumentation 1.3 Anlagen Folgende Abläufe sind gemäß Volume 9A in einem DDPS ebenfalls zu dokumentieren: • Tätigkeiten der QPPV, Stellvertreterregelung • Sammlung, Bewertung und Klassifizierung von Individual Case Safety Reports (ICSRs) • Nachverfolgung der ICSRs (Follow-Ups) • Aufdecken von Doppelmeldungen • Meldung von 7- bzw. 15-Tages-ICSRs, Einhaltung der Fristen, elektronische Meldung • Periodic Safety Update Reports (PSUR) - Erstellung, Qualitätskontrolle, Einreichung • Literaturrecherche • Allgemeine Pharmakovigilanz (Signalerkennung, Nutzen-Risiko- Bewertung, Kommunikation mit Behörden, Heilberuflern etc. bzgl. arzneimittelsicherheitsrelevanter Änderungen) • Umgang mit Sicherheitsrisiken durch Produktmängel • Notfallmaßnahmen, Umgang mit Behördenanfragen • Verpflichtungen gegenüber Behörden • Umgang mit Datenbanken • Interne Audits • Training • Archivierung. Änderungen im Modul 1 / Part I sind zustimmungspflichtig und kostenintensiv. Jedoch, sofern das DDPS als Pharmakovigilanz- Master-File beim BfArM hinterlegt ist, sind bei Änderungen der DDPS nach Vol 9A keine Än-



derungsanzeigen nötig. Es soll grundsätzlich nicht beschrieben werden, was man tun will, sondern dargestellt werden, was man tut, wobei das Abschreiben des DDPS-Musters oder der SOPs nicht gewünscht ist. Als Dokumentation für die Behörde zur Planung und Vorbereitung einer Pharmakovigilanz-Inspektion ist ein ausführlicheres Dokument erforderlich mit Statistiken über die Erfüllung behördlicher Meldeverpflichtungen in den letzten Jahren und der Vorlage schriftlicher Verfahrensabläufe (SOPs). Das BfArM wünscht, dass dieses Dokument auf etwa 25 Seiten ohne Anlagen beschränkt ist, wobei die Nutzung eines SPS-Templates möglich ist.

### **Validierungsprobleme des DDPS**

Die Behörden, national und in der EU, finden in den vorgelegten Dokumenten immer noch außerordentlich viele Fehler, die alle bei solider Arbeit vermeidbar sind, wie Fergus Sweeney von der European Medicines Agency (EMA) 2006 aufzeigte. Zu den häufig vorkommenden Fehlern zählen: 70% Missing description of the back up procedure 30% Missing QPPV job description 27% Missing QPPV signature 27% Missing MAH signature 25% Missing statements 17% Missing information regarding means for the notification of ADRs 4% Incomplete/Unclear information regarding means for the notification of ADRs.

### **Organisationsstrukturen**

Die Strukturen in der Pharmakovigilanz sollten nicht hierarchisch organisiert sein; alle mit Arzneimittelsicherheit befassten Abteilungen sollten direkt der QPPV berichten. Golly machte dies an einem Bericht über ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) deutlich – vom Eingang des Berichts in der Firma bis zum Melden an die Behörden mit den Einzelaufgaben, die folgenden Schritten folgen: Informationszugang in der Firma bzw. Organisation, Weiterleitung zur Arzneimittelsicherheit, Erstbewertung, Duplikate Prüfung, Eingabe in die Datenbank, Erstellung von Narrative, Erstellung von Medical Assessment, MedDRA Coding, Qualitätskontrolle und Approval eines Fallberichts, Meldung an die Behörden, Meldung an Partnerfirmen, Rückmeldungen an beteiligte Pharmacovigilance Units über die erfolgten Meldungen an Behörden und Partner.

### **Periodic Safety Update Report**

Die PSURs sind ein wesentlicher Bestandteil der Pharmakovigilanz im Unternehmen. Die Planung und Durchführung einer Literaturrecherche zu PSURs bzw. zum PSUR-Update beinhaltet folgende Teilschritte, die von unterschiedlichen Personen bzw. Abteilungen bereitzustellen sind:

#### **Pharmazeut •**

Er ist zuständig für die Auswahl eines oder mehrerer Hosts, der geeigneten Fachdatenbanken (Indexsuche) und der Suchstrategie mit Suchbegriffen (Synonyma), Suchfeldern, Verknüpfungen und Einschränkungsmöglichkeiten. **Dokumentar •**

Er führt die Online-Recherche durch, eventuell als Dauerauftrag für den jeweiligen Folgezeitraum, ggf. mit Bewertung der Titellisten während der Online-Recherche, der Duplikat-Eliminierung, Zusammenfassung relevanter Fundstellen und Ausgabe bzw. Verteilung der Literaturfundstellen.

#### **Mediziner oder Pharmakologe •**

Er wertet die Fundstellen aus und bestellt die relevanten Originalreferenzen bzw. Volltexte. In ihrem Vortrag gelang es Golly, das Pharmacovigilance System in allen



**KoLi**

Dr. med. C. Kori-Lindner  
medizinisch wissenschaftlicher Service

seinen Facetten und EudraLex Volume 9A, Part I Kapitel 2. ‚Requirements for PV Systems, Monitoring of Compliance and Pharmacovigilance Inspections‘ in kompakter Form verständlich und klar darzustellen und für diese neuen Aufgaben zu werben. Golly ist Co-Autorin des Beitrags ‚Firmeninternes Pharmakovigilanz-System im Rahmen des Antrages zur Arzneimittelzulassung - Vorschlag zur Erstellung einer Systembeschreibung‘ in der Zeitschrift pharmind 2006, 68(10):1160-1166.